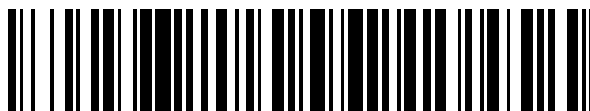


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 843**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2013** **PCT/US2013/031529**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013** **WO13138628**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013** **E 13761444 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017** **EP 2825039**

54 Título: **Formulación inyectable de ibuprofeno**

30 Prioridad:

16.03.2012 US 201213422761

16.03.2012 US 201213422738

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.12.2017

73 Titular/es:

CUMBERLAND PHARMACEUTICALS INC.

(100.0%)

2525 West End Avenue Suite 950

Nashville, TN 37203, US

72 Inventor/es:

VILA, ANDREW y

PAVLIV, LEO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 647 843 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación inyectable de ibuprofeno

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para uso oral o inyectable (parenteral) que contiene ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico.

10 El ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico, cuyo nombre genérico internacional es ibuprofeno, es un fármaco antiinflamatorio bien conocido que tiene un peso molecular de 206,28. (Índice de Merck 12ª ed., n 4925, página 839). Patentado originalmente en la década de 1960, en la actualidad el ibuprofeno se comercializa genéricamente, así como con los nombres comerciales Motrin®, Advil®, y Nuprin® para el tratamiento de dolor, inflamación, y fiebre, y conducto arterioso permeable.

15 El ibuprofeno está fácilmente disponible como la mezcla racémica ((RS)-Ibuprofeno) de los dos enantiómeros, (R)-Ibuprofeno y (S)-Ibuprofeno. Aunque el enantiómero (S) es la forma biológicamente activa, la mayoría de las preparaciones contienen la mezcla racémica ya que el enantiómero (R) se convierte en la forma activa (S) *in vivo*. Por cuestiones de simplicidad, en lo sucesivo en el presente documento el término "ibuprofeno" se usará para indicar uno cualquiera del enantiómero (R), el enantiómero (S), o el racemato.

Aunque el ibuprofeno tiene muchas ventajas con respecto a otros analgésicos tales como aspirina y acetaminofeno, es muy poco soluble en agua. Por lo tanto, fue difícil desarrollar ciertas formas de dosificación de ibuprofeno, especialmente líquidos orales o inyectables. Varios documentos de patente de Estados Unidos han abordado este problema.

25 Por ejemplo, parece que el documento de Patente de Estados Unidos N.º 4.309.421 describe complejos solubles en agua de ibuprofeno y fosfolípidos adecuados para administración parenteral. Parece que los documentos de Patente de Estados Unidos N.ºs 4.859.704 y 4.861.797 describen la síntesis de sales de metales alcalinos de ibuprofeno para la preparación de una formulación líquida de ibuprofeno.

Parece que otros documentos de Patente de Estados Unidos abordan este problema preparando una sal de ibuprofeno con un aminoácido básico como principio farmacéutico activo y a continuación solubilizando la sal para producir una forma de dosificación líquida.

35 Por ejemplo, parece que el documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.200.558 describe efectos analgésicos potenciados del S (+) ibuprofeno como sales de L y D aminoácidos, incluyendo arginina, en diversas formas de dosificación, incluyendo en forma de una solución inyectable. Parece que el documento de Patente de Estados Unidos N.º 4.279.926 describe el uso de sales de aminoácido básico de ácidos propiónicos para aliviar el dolor y para tratar secciones inflamatorias. De forma análoga, parece que el documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.463.117 describe la preparación de sales de ibuprofeno con aminoácidos básicos. Por último, parece que el documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.005.005 describe una composición líquida para uso oral que contiene ibuprofeno y arginina.

45 Sin embargo, los enfoques que se describen en los documentos de patente discutidos anteriormente tienen, entre otros, la desventaja de necesitar la formación de una sal antes de la solubilización, en los que la sal se debe aislar y someter a ensayo antes de producir la forma de dosificación. Además, las formulaciones de ibuprofeno que resultan de sus procesos tienen al menos una proporción molar de 1:1 de aminoácido o base con respecto a ibuprofeno. Desde un punto de vista tanto de costes como de desarrollo es beneficioso no tener que formar una sal ni aislarla ni someterla a ensayo antes de producir la forma de dosificación. En la mayoría de los casos también es beneficioso minimizar la cantidad de componentes no activos, incluyendo sales, usados en productos terapéuticos para minimizar los efectos secundarios potenciales. Además, para productos inyectables, es beneficioso producir una forma de dosificación líquida de ibuprofeno que tenga un pH similar al de la sangre (pH 7,4). Por último, es beneficioso que un producto inyectable y oral tenga propiedades fármaco genéticas similares para minimizar la necesidad de ajustes de dosificación.

60 El documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.727.286 proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de arginina e ibuprofeno, en la que la proporción molar de arginina con respecto a ibuprofeno es inferior a 1:1, así como un método para preparar la misma. Una realización de la patente '286 es una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de arginina e ibuprofeno, en la que la proporción molar de arginina con respecto a ibuprofeno es inferior a 1:1, y en la que el pH de la solución es inferior a aproximadamente 7,8. Otra realización de la patente '286 es un método para preparar una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de arginina e ibuprofeno, en la que la proporción molar de arginina con respecto a ibuprofeno es inferior a 1:1, y en la que el pH de la solución es inferior a aproximadamente 7,8. Además, otras realizaciones de la patente '286 se refieren a métodos para tratar dolor, inflamación, fiebre, y/o otras afecciones que se alivian con ibuprofeno que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende

una solución acuosa de arginina e ibuprofeno, en la que la proporción molar de arginina con respecto a ibuprofeno es inferior a 1:1, y en la que el pH de la solución es inferior a aproximadamente 7,8.

La patente '286 cubre la formulación comercial presente del Cesionario de inyección de ibuprofeno para uso intravenoso, comercializada con el nombre comercial Caldolor®. El Caldolor® está indicado en adultos para la gestión del dolor leve a moderado para la gestión del dolor moderado a severo como complementario para analgésicos opioides, y está disponible en el mercado en forma de un vial de una sola dosis de 400 mg/4 ml (100 mg/ml) y un vial de una sola dosis de 800 mg/8 ml (100 mg/ml). El Caldolor se debe diluir antes de infusión intravenosa a una concentración final de 4 mg/ml o inferior.

Lance *et al.*, describieron la solubilidad del ibuprofeno en tampón de fosfato en función de la temperatura y presencia de excipientes (DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, vol. 31, n.º 6, páginas 515-525).

El documento CN 102 085 179 describe una inyección de ibuprofeno que comprende ibuprofeno y cosolventes alcalinos de anhídridos o hidratos de carbonato sódico, bicarbonato sódico, citrato sódico, citrato sódico, fosfato sódico, hidrogenofosfato sódico, tartrato sódico, y acetato sódico, en la que cada 1000 ml de composición de inyección de ibuprofeno comprende de 80-120 g de ibuprofeno, y preferentemente 100 g de ibuprofeno; 30-55 g de un cosolvente alcalino, y preferentemente 45 g de un cosolvente alcalino; siendo el equilibrio restante agua para inyección.

Otros diluyentes apropiados incluyen Inyección de Cloruro Sódico USP al 0,9 % (solución salina normal), Inyección de Dextrosa USP al 5 % (D5W), o Solución de Ringer con Lactato. La recomendación para diluir ambas concentraciones es diluir en 250 ml de diluyente.

Objetos y sumario de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones. Un objetivo de la presente invención es solubilizar ibuprofeno durante la preparación de una solución de ibuprofeno adecuada para inyección, en la que el ibuprofeno en la solución permanece soluble a concentraciones de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, y preferentemente a aproximadamente 4 mg/ml, sin experimentar una transición de fases, por ejemplo, sin volverse turbio y/o precipitar.

Otro objetivo de la presente invención es utilizar un agente de solubilización de ibuprofeno para solubilizar ibuprofeno durante la preparación del producto farmacéutico en lugar de usar una forma de sal de ibuprofeno, en la que el agente de solubilización de ibuprofeno proporciona una solución de ibuprofeno en la que el ibuprofeno es soluble en la solución a partir de una concentración de aproximadamente 100 mg/ml a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml, and preferentemente a aproximadamente 4 mg/ml, sin volverse turbio o precipitar a concentraciones intermedias entre 100 mg/ml y 5 mg/ml.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de un agente de solubilización de ibuprofeno e ibuprofeno, en la que la proporción molar del agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno es inferior o igual a aproximadamente 1:1, en la que el agente de solubilización de ibuprofeno proporciona una solución de ibuprofeno en la que el ibuprofeno es soluble en la solución a partir de una concentración de aproximadamente 100 mg/ml a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml, y preferentemente a aproximadamente 4 mg/ml, sin experimentar una transición de fases, por ejemplo, volverse turbio y/o precipitar a concentraciones intermedias entre 100 mg/ml y 5 mg/ml.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de un agente de solubilización de ibuprofeno e ibuprofeno que proporciona una dosis eficaz de ibuprofeno, por ejemplo, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, en un volumen de solución más pequeño, por ejemplo, 40 - 50 ml (dosis de 400 mg) y 80 ml - 100 ml (dosis de 800 mg).

De acuerdo con los objetivos mencionados anteriormente y otros, la presente invención se refiere en parte a una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de un agente de solubilización de ibuprofeno e ibuprofeno, estando el agente de solubilización de ibuprofeno en una cantidad eficaz de modo que el ibuprofeno en la solución permanezca soluble a concentraciones de 100 mg/ml a 5 mg/ml, y preferentemente a aproximadamente 4 mg/ml, sin experimentar una transición de fases, por ejemplo, volverse turbio y/o precipitar. En ciertas realizaciones preferentes, el agente de solubilización de ibuprofeno está en una proporción molar con respecto a ibuprofeno inferior o igual a aproximadamente 1:1.

En realizaciones preferentes, la composición farmacéutica se filtra en estado estéril o se esteriliza en una última etapa.

En ciertas realizaciones preferentes, el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico o fosfato potásico, y la proporción molar del agente de solubilización de ibuprofeno con respecto al ibuprofeno es de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 0,9:1. La proporción molar del fosfato sódico o potásico con respecto a ibuprofeno es

preferentemente de aproximadamente 0,9:1.

En realizaciones preferentes adicionales, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de agua para inyección, ibuprofeno y un agente de solubilización de ibuprofeno seleccionado entre (i) fosfato sódico tribásico, fosfato potásico tribásico, o una combinación de fosfato sódico tribásico y fosfato potásico tribásico, en una proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno superior a 0,65:1 a 0,9:1; o (ii) fosfato sódico dibásico, fosfato potásico dibásico, fosfato sódico monobásico, fosfato potásico monobásico, o una combinación de cualquiera de los mencionados anteriormente, junto con un agente alcalinizante en una cantidad adecuada para proporcionar una solución de ibuprofeno solubilizado cuando se añade ibuprofeno a la mezcla de agente de solubilización de ibuprofeno/agente alcalinizante en una proporción de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno de 0,8 a 1,1:1, de modo que el pH de la solución acuosa de ibuprofeno resultante sea de 6,5 a 9, permaneciendo la solución acuosa transparente e incolora cuando se diluye a partir de una concentración de ibuprofeno de 100 mg/ml a 1 mg/ml. En ciertas realizaciones preferentes, el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico tribásico, fosfato potásico tribásico, o una combinación de fosfato sódico tribásico y fosfato potásico tribásico, preferentemente fosfato sódico tribásico, en una proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno de 0,7:1 a 1,1:1. En otras realizaciones preferentes, el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico dibásico, fosfato potásico dibásico, fosfato sódico monobásico, fosfato potásico monobásico, o una combinación de cualquiera de los mencionados anteriormente, preferentemente fosfato sódico dibásico, junto con un agente alcalinizante en una cantidad adecuada para proporcionar una solución de ibuprofeno solubilizado cuando se añade ibuprofeno a la mezcla de agente de solubilización de ibuprofeno/agente alcalinizante en una proporción de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno de 0,8 a 1,1:1, de modo que el pH de la solución acuosa de ibuprofeno resultante sea de 6,5 a 9. Preferentemente, en realizaciones en las que el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico dibásico, fosfato potásico dibásico, fosfato sódico monobásico, fosfato potásico monobásico, o una combinación de cualquiera de los mencionados anteriormente, el pH de la solución antes de la adición de ibuprofeno es de aproximadamente pH 11,5 a aproximadamente 12,5, o preferentemente de pH aproximadamente 12. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente está filtrada preferentemente en estado estéril o se esteriliza en una última etapa.

Las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento (por ejemplo, en el párrafo mencionado anteriormente) permanecen preferentemente transparentes e incoloras cuando se almacenan durante al menos aproximadamente 12 semanas a 25 °C.

El pH de las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento (solución acuosa de ibuprofeno) es preferentemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 9. En realizaciones preferentes, la solución acuosa comprende ibuprofeno a una concentración de 5 mg a 15 mg/ml. En realizaciones preferentes, la composición farmacéutica (solución acuosa) está contenida en un envase farmacéuticamente aceptable en un volumen de 40 ml a 100 ml. La solución acuosa contenida en la bolsa puede tener una concentración de ibuprofeno de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml o de aproximadamente 8 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml y el volumen de la solución acuosa puede ser, por ejemplo, 40 ml, 50 ml, 80 ml o 100 ml. El envase farmacéuticamente aceptable es preferentemente aceptable para uso intravenoso, y puede comprender, por ejemplo, una bolsa cargada previamente fabricada con cualquier material polimérico, frasco de vidrio, o frasco de plástico farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, la solución acuosa está contenida en una bolsa fabricada con un material seleccionado entre polipropileno, poliolefina y cloruro de polivinilo. La composición farmacéutica comprende preferentemente una dosis de ibuprofeno de 400 mg a 800 mg. Por ejemplo, la solución acuosa puede estar contenida en una bolsa para su administración intravenosa a una concentración de ibuprofeno de 5 mg/ml a 15 mg/ml y una dosis de ibuprofeno de 400 mg a 800 mg.

La composición farmacéutica se puede almacenar en bolsas cargadas previamente, por ejemplo, bolsas de poliolefina o cloruro de polivinilo (PVC). La composición farmacéutica también se puede almacenar en un envase seleccionado entre una bolsa, un vial, o un frasco. En ciertas realizaciones, el envase se fabrica a partir de un material flexible tal como un plástico, polipropileno, poliolefina, o PVC, u otro material polimérico o vidrio farmacéuticamente aceptables.

El ibuprofeno usado las composiciones y métodos de la invención puede ser (RS)-Ibuprofeno, o (S)-Ibuprofeno.

En realizaciones preferentes, las composiciones farmacéuticas de la invención tienen un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 10,0, y en ciertas realizaciones preferentes de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,8. En ciertas realizaciones, el pH de la solución acuosa de ibuprofeno es aproximadamente 6,8, 7,0, aproximadamente 7,2, aproximadamente 7,4, aproximadamente 7,6, aproximadamente 7,7, aproximadamente 7,8, aproximadamente 8,0, aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,4, aproximadamente 8,6, aproximadamente 8,8, aproximadamente 9,0, aproximadamente 9,2, aproximadamente 9,4, aproximadamente 9,6, aproximadamente 9,8, o aproximadamente 10,0.

En otras realizaciones, la invención se refiere a un método para tratar una afección elegida entre dolor, inflamación, fiebre, y/o conducto arterioso permeable, que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo una

cantidad eficaz de una solución acuosa de un agente de solubilización de ibuprofeno e ibuprofeno, estando el agente de solubilización de ibuprofeno en una cantidad eficaz de modo que el ibuprofeno en la solución permanece soluble a concentraciones de 100 mg/ml a 5 mg/ml sin experimentar una transición de fases, por ejemplo, sin volverse turbio y/o precipitar. En realizaciones preferentes, las composiciones farmacéuticas de la invención tienen un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 10,0. En ciertas realizaciones preferentes, el pH de la solución acuosa de ibuprofeno es de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,8. La administración se realiza preferentemente mediante inyección intravenosa, pero también se puede realizar mediante inyección intramuscular o por vía oral.

En ciertas realizaciones preferentes, la dosis de ibuprofeno administrada al paciente comprende de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg de ibuprofeno. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es aproximadamente 400 mg de ibuprofeno. En ciertas realizaciones preferentes, la cantidad eficaz de la solución acuosa comprende aproximadamente 800 mg de ibuprofeno. En otras realizaciones, la cantidad eficaz es aproximadamente 7,5 mg/kg de ibuprofeno.

En ciertas realizaciones de la invención, la afección que se está tratando en el paciente es dolor. En otras realizaciones, la afección es inflamación. En otras realizaciones, la afección es fiebre. En otras realizaciones, la afección es conducto arterioso permeable. En otras realizaciones, el paciente es un paciente grave que está recibiendo al menos un tratamiento seleccionado entre soporte vasopresor y ventilación mecánica. En ciertas realizaciones cuando el paciente está grave, el paciente se trata adicionalmente con uno o más de los siguientes: al paciente se le están administrando grandes volúmenes de productos sanguíneos; se está sometiendo diálisis; está recibiendo múltiples antibióticos; y/o el paciente tiene un catéter en arteria pulmonar o un catéter para presión sanguínea arterial insertado.

En ciertas realizaciones preferentes, el método de tratamiento comprende la administración de la solución acuosa de ibuprofeno por vía intravenosa a partir de la bolsa fabricada con un material flexible tal como un plástico, polipropileno, poliolefina, y PVC, u otro material polimérico farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la solución acuosa de ibuprofeno está contenida, por ejemplo, en un frasco o vial fabricado con, por ejemplo, plástico o vidrio.

En otras realizaciones preferentes, la invención se refiere a un método para tratar una o más afecciones elegidas entre dolor, inflamación, fiebre, y conducto arterioso permeable que comprende administrar a un paciente con necesidad de la misma una solución acuosa que comprende una dosis eficaz de ibuprofeno junto con una cantidad eficaz de un agente de solubilización de ibuprofeno seleccionado entre fosfato sódico y fosfato potásico, en la que la proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno es de aproximadamente 0,65:1 a aproximadamente 0,9:1, preferentemente de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 0,9:1.

La invención se refiere adicionalmente en parte a una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz de ibuprofeno junto con una cantidad eficaz de un agente de solubilización de ibuprofeno en una cantidad eficaz de modo que el ibuprofeno en la solución permanece soluble a concentraciones de 100 mg/ml a 5 mg/ml sin experimentar una transición de fases, por ejemplo, sin volverse turbio y/o precipitar, y la concentración de ibuprofeno en la solución acuosa es de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, estando la solución acuosa contenida en una bolsa, o un vidrio o vial de plástico o frasco. En ciertas realizaciones, el pH de la solución acuosa de ibuprofeno es de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 10,0. En ciertas realizaciones preferentes, el pH de la solución acuosa de ibuprofeno es de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,8. En realizaciones preferentes adicionales, la solución acuosa está a una concentración de 10 mg/ml y está contenida en la bolsa en un volumen de 80 ml o 40 ml. En otras realizaciones, la solución acuosa contenida en la bolsa tiene una concentración de ibuprofeno de 8 mg/ml y está contenida en la bolsa en un volumen de 100 ml o 50 ml.

En ciertas realizaciones preferentes, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de ibuprofeno y un agente de solubilización de ibuprofeno seleccionado entre fosfato sódico y fosfato potásico, en la que la proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno es de aproximadamente 0,65:1 a aproximadamente 0,9:1, preferentemente de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 0,9:1. En ciertas realizaciones preferentes, el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico en una proporción molar con respecto a ibuprofeno de aproximadamente 0,9:1. En ciertas realizaciones preferentes, el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato potásico en una proporción molar con respecto a ibuprofeno de aproximadamente 0,9:1.

En cualquiera de los mencionados anteriormente, la composición farmacéutica puede comprender una dosis eficaz de ibuprofeno, por ejemplo, una dosis seleccionada entre 400 mg y 800 mg.

Con respecto a las composiciones farmacéuticas de la presente invención, estas composiciones son preferentemente estables. En ciertas realizaciones preferentes, las composiciones farmacéuticas de la invención no muestran degradación química detectable después de un periodo de incubación de un mes a 40 °C. Además, o como alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden almacenar en condiciones ambientales en bolsas de poliolefina cargadas previamente y permanece transparente e incolora durante al menos aproximadamente 12 semanas. Además, o como alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden almacenar en una bolsa

fabricada a partir de un polímero farmacéuticamente aceptable durante al menos aproximadamente 12 semanas a 4 °C. Además, o como alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden almacenar en una bolsa fabricada a partir de un material polimérico farmacéuticamente aceptable durante al menos aproximadamente 12 semanas a 25 °C. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas permanecen transparentes e incoloras cuando se almacenan en una bolsa fabricada a partir de un polímero farmacéuticamente aceptable y se exponen al menos a un ciclo de congelación-descongelación.

En ciertas realizaciones preferentes, la solución acuosa comprende ibuprofeno a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En ciertas realizaciones preferentes, la solución acuosa comprende ibuprofeno a una concentración de aproximadamente 10 mg/ml. En ciertas realizaciones preferentes, la solución acuosa contenida en la bolsa es de 80 ml a una concentración de ibuprofeno de 10 mg/ml. En otras realizaciones preferentes, la solución acuosa contenida en la bolsa es de 40 ml a una concentración de ibuprofeno de 10 mg/ml. En ciertas realizaciones preferentes, la solución acuosa contenida en la bolsa tiene una concentración de ibuprofeno de 8 mg/ml y un volumen seleccionado entre 100 ml o 50 ml.

En ciertas realizaciones preferentes, la invención se refiere a un método para tratar una o más afecciones elegidas entre dolor, inflamación, fiebre, y conducto arterioso permeable que comprende la administración por vía intravenosa, a un paciente con necesidad de la misma, de una solución acuosa que comprende una dosis eficaz de ibuprofeno junto con una cantidad eficaz de un agente de solubilización de ibuprofeno seleccionado entre fosfato sódico y fosfato potásico, en la que la proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno es de aproximadamente 0,65:1 a aproximadamente 0,9:1, preferentemente de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 0,9:1 y la concentración de ibuprofeno en la solución acuosa es de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En ciertas realizaciones, el método comprende adicionalmente la administración de una dosis de 800 mg de ibuprofeno al paciente. En otras realizaciones, el método comprende adicionalmente la administración de una dosis de 400 mg de ibuprofeno al paciente. En ciertas realizaciones, el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico. En otras ciertas realizaciones, el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato potásico. En ciertas realizaciones preferentes, el pH de la solución acuosa de ibuprofeno es de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,8. En ciertas realizaciones preferentes, la proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno es aproximadamente de 0,9:1.

La invención se refiere adicionalmente en parte a una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz de ibuprofeno junto con una cantidad eficaz de una sal de fosfato tribásico tal como un agente de solubilización de ibuprofeno (por ejemplo, fosfato sódico, fosfato potásico, o mezclas de los mismos) en el que la proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno es de aproximadamente 0,65:1 a aproximadamente 0,9:1, preferentemente de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 0,9:1 y la concentración de ibuprofeno en la solución acuosa es de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, estando la solución acuosa contenida en una bolsa fabricada a partir de un material seleccionado entre polipropileno, poliolefina y cloruro de polivinilo. En ciertas realizaciones preferentes, el pH de la solución acuosa de ibuprofeno es de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,8. En realizaciones preferentes adicionales, la solución acuosa tiene una concentración de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, preferentemente de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, y está contenida en la bolsa, por ejemplo, en un volumen de 80 ml o 40 ml (por ejemplo, para una solución acuosa de ibuprofeno que comprende ibuprofeno a una concentración de 10 mg/ml). En otras realizaciones, la solución acuosa contenida en la bolsa tiene una concentración de ibuprofeno de 8 mg/ml y está contenida en la bolsa en un volumen de 100 ml o 50 ml.

Ciertas realizaciones preferentes de la invención se refieren a una bolsa cargada previamente para administración intravenosa, que comprende una dosis farmacéuticamente eficaz (por ejemplo, 400 mg u 800 mg) de ibuprofeno y un agente de solubilización de ibuprofeno seleccionado entre fosfato sódico, fosfato potásico y mezclas de los mismos, estando el agente de solubilización de ibuprofeno en una proporción molar con respecto a ibuprofeno de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 0,9:1, y siendo la concentración de ibuprofeno en la solución acuosa de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml. El ibuprofeno acuoso permanece física y químicamente estable en la bolsa cargada previamente para su administración intravenosa durante un periodo de tiempo adecuado para proporcionar un periodo de caducidad del producto útil (por ejemplo, 12 meses, 24 meses, 36 meses, 48 meses, 60 meses).

La invención se refiere adicionalmente en parte a un método para preparar una solución acuosa de ibuprofeno adecuada para inyección intravenosa, que comprende añadir el agente de solubilización de ibuprofeno a agua, mezclar hasta que el agente de solubilización de ibuprofeno se disuelva para formar una solución acuosa del agente de solubilización de ibuprofeno, añadir ibuprofeno a la solución, y mezclar hasta que el ibuprofeno se disuelva para formar la solución acuosa de agente de solubilización de ibuprofeno e ibuprofeno, de modo que el agente de solubilización de ibuprofeno mantiene el ibuprofeno soluble en la solución acuosa en concentraciones de 100 mg/ml a 5 mg/ml sin experimentar una transición de fases, por ejemplo, sin volverse turbio y/o precipitar. En ciertas realizaciones el método además comprende opcionalmente añadir suficiente agua para dar como resultado la concentración deseada de ibuprofeno. En ciertas realizaciones preferentes, el método además comprende filtración para retirar cualquier materia en partículas posible y eliminar la posible contaminación microbiana, haciéndola estéril. El producto también se puede esterilizar por medio de esterilización terminal (calor o irradiación). Como alternativa,

el método puede comprender adicionalmente la liofilización del ibuprofeno/ agente de solubilización de ibuprofeno para formar un polvo liofilizado. En ciertas realizaciones adicionales, el método comprende adicionalmente ajustar el pH de la solución acuosa a un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 10,0, y en ciertas realizaciones de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,8, usando, por ejemplo, cualquiera de los métodos que se describen en el presente documento.

Para los fines de la presente invención, la expresión "sin experimentar una transición de fases" se refiere a que la solución acuosa de ibuprofeno y agente de solubilización de ibuprofeno no se vuelve turbia y/o y sustancialmente no hay precipitado la solución.

Descripción detallada de la invención

Aunque las formulaciones acuosas que se describen en la patente '286 proporcionan soluciones acuosas de ibuprofeno farmacéuticamente aceptables, se ha encontrado que hay varias limitaciones a ese producto. Una limitación de este tipo es que el ibuprofeno contenido en formulaciones acuosas de ibuprofeno que comprenden arginina e ibuprofeno en una proporción molar de 0,92:1 son solubles a una concentración de 100 mg/ml a aproximadamente 20 o 25 mg/ml, pero a partir de ese momento se desplazan a través de una transición de fases en la que el ibuprofeno no es soluble y precipita de la solución, hasta que la solución se diluye adicionalmente a una concentración de aproximadamente 4-5 mg de ibuprofeno/ml. Recientemente también se ha descubierto que el producto puede precipitar en bolsas de poliolefina IV.

La presente invención supera las limitaciones de las soluciones acuosas de ibuprofeno que comprenden arginina como agente de solubilización de ibuprofeno junto con ibuprofeno. Por lo tanto, la presente invención se refiere en parte a composiciones farmacéuticas que comprenden una solución acuosa de ibuprofeno junto con una cantidad eficaz de un agente de solubilización de ibuprofeno de modo que el ibuprofeno en la solución permanece soluble a concentraciones de 100 mg/ml a 5 mg/ml sin experimentar una transición de fases, por ejemplo, sin volverse turbio y/o precipitar. Los agentes de solubilización de ibuprofeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato sódico y potásico, carbonato sódico y potásico, hidróxido sódico, y L-lisina, a concentraciones molares con respecto al ibuprofeno de modo que la solución acuosa de ibuprofeno resultante permanece soluble a concentraciones de 100 mg/ml a 5 mg/ml sin experimentar una transición de fases. Un agente de solubilización de ibuprofeno adecuado es la L-arginina a una proporción molar con respecto a ibuprofeno superior a aproximadamente 1,05:1.

En realizaciones preferentes, la proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno en la composición farmacéutica es inferior a 1:1. Otras ciertas realizaciones de la invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden una solución acuosa de un agente de solubilización de ibuprofeno e ibuprofeno que tienen una proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno superior a 1:1, con la condición de que el ibuprofeno en la solución permanezca soluble a concentraciones de 100 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, preferentemente a aproximadamente 4 mg/ml, sin experimentar una transición de fases, por ejemplo, volverse turbio y/o precipitar. En realizaciones preferentes, el pH de la solución acuosa de ibuprofeno es de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,8.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden una solución acuosa de ibuprofeno y un agente de solubilización de ibuprofeno seleccionado entre fosfato sódico y fosfato potásico tienen preferentemente una proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 0,9:1.

El presente inventor ha descubierto adicionalmente que una composición líquida de ibuprofeno se puede producir combinando ibuprofeno con los agentes de solubilización de ibuprofeno de la invención a proporciones molares que minimizan la cantidad de agente(s) de solubilización de ibuprofeno necesaria para solubilizar el ibuprofeno, y que consiguen una composición que tiene un pH que es adecuado para inyección. Por lo tanto, otra realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de ibuprofeno, en la que el pH es de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 10,0. En otra realización de la invención, la composición farmacéutica comprende una solución acuosa de ibuprofeno, en la que el pH es de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,8. Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de ibuprofeno, en la que el pH es aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,0, aproximadamente 7,1, aproximadamente 7,2, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,4, aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,6, aproximadamente 7,7, aproximadamente 7,8, aproximadamente 7,9, aproximadamente 8,0, aproximadamente 8,1, aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,3, aproximadamente 8,4, aproximadamente 8,5, aproximadamente 8,6, aproximadamente 8,7, aproximadamente 8,8, aproximadamente 9,0, aproximadamente 9,1, aproximadamente 9,2, aproximadamente 9,3, aproximadamente 9,4, aproximadamente 9,5, aproximadamente 9,6, aproximadamente 9,7, aproximadamente 9,8, aproximadamente 9,9, o aproximadamente 10,0.

El presente inventor ha descubierto adicionalmente un método para preparar una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de ibuprofeno y un agente de solubilización de ibuprofeno que mantienen el ibuprofeno soluble en la solución acuosa a concentraciones de 100 mg/ml a 5 mg/ml sin experimentar una fase de transición, por ejemplo, sin volverse turbio y/o precipitar, en el que el método comprende lo siguiente: añadir el

agente de solubilización de ibuprofeno a agua, mezclar hasta que el agente de solubilización de ibuprofeno se disuelva para formar una solución acuosa del agente de solubilización de ibuprofeno, añadir ibuprofeno a la solución, y mezclar hasta que el ibuprofeno se disuelva para formar la solución acuosa de agente de solubilización de ibuprofeno e ibuprofeno, opcionalmente añadir suficiente agua para dar como resultado la concentración deseada de ibuprofeno. El pH de la solución resultante se puede ajustar usando técnicas conocidas en la técnica para conseguir un pH deseado, por ejemplo un pH similar al de la sangre. El producto resultante es una solución transparente, incolora que se puede pasar fácilmente a través de un filtro de 0,2 micrómetros. Por último, la solución resultante se puede esterilizar o liofilizar de manera terminal.

Como alternativa, el ibuprofeno se puede añadir antes del agente de solubilización de ibuprofeno, o el agente de solubilización de ibuprofeno e ibuprofeno se pueden añadir al mismo tiempo. Además, el pH de la solución se puede ajustar añadiendo agente de solubilización de ibuprofeno o ibuprofeno adicionales para conseguir el pH deseado. Por ejemplo, en una realización de la invención, se prepara una solución acuosa de agente de solubilización de ibuprofeno e ibuprofeno que da como resultado una proporción molar de menos de 1:1, y a continuación se añade agente de solubilización de ibuprofeno adicional para conseguir un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 10,0, y en ciertas realizaciones preferentemente un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,8.

El presente inventor ha descubierto adicionalmente un método para tratar una afección elegida entre dolor, inflamación, fiebre, y/o otras afecciones que se alivian con ibuprofeno que comprende administrar a un paciente con necesidad de la misma una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de agente de solubilización de ibuprofeno e ibuprofeno, como se describe en el presente documento. Además, el presente inventor ha descubierto un método para tratar una afección elegida entre dolor, inflamación, fiebre, y/o otras afecciones que se alivian con ibuprofeno que comprende administrar a un paciente con necesidad de la misma una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de agente de solubilización de ibuprofeno e ibuprofeno, en la que el pH de la solución acuosa de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 10,0. Otras afecciones que se alivian con ibuprofeno incluyen, pero no se limitan a, conducto arterioso permeable y ciertas formas de cáncer. En ciertas realizaciones, el paciente es un paciente grave que recibe al menos un tratamiento seleccionado entre soporte vasopresor y ventilación mecánica. En ciertas realizaciones, el paciente es un paciente grave seleccionado entre el grupo que consiste en un paciente al que se le están administrando grandes cantidades de productos sanguíneos; se está sometiendo a diálisis; está recibiendo múltiples antibióticos; tiene insertado un catéter en la arteria pulmonar o un catéter de presión sanguínea arterial; y combinaciones de cualquiera de los mencionados anteriormente.

La composición farmacéutica se puede administrar mediante inyección (intravenosa o intramuscular) o por vía oral. Las dosificaciones de la composición farmacéutica varían de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg de ibuprofeno en la composición farmacéutica y las puede determinar alguien con una experiencia habitual en la materia. En una realización, la dosificación es de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 mg de ibuprofeno en la composición farmacéutica. En una realización más, la dosificación es aproximadamente 400 mg de ibuprofeno en la composición farmacéutica. Además en otra realización, la dosificación de la composición farmacéutica es de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/kg, y en una realización adicional la dosificación de la composición farmacéutica es aproximadamente 7,5 mg/kg.

En ciertas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica (por ejemplo, solución acuosa de ibuprofeno) puede incluir ibuprofeno a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, y en ciertas realizaciones preferentes aproximadamente 10 mg/ml. La solución acuosa de ibuprofeno se puede cargar, por ejemplo, a 80 ml a 10 mg/ml durante a una dosis de ibuprofeno de 800 mg y 40 ml para una dosis de ibuprofeno de 800 mg. Como alternativa, para una dosis de ibuprofeno de 800 mg y una dosis de ibuprofeno de a 400 mg, respectivamente, se contempla una concentración de ibuprofeno de 8 mg/ml cargada a cualquiera de 100 ml o 50 ml. Alguien con una experiencia habitual en la materia podría contemplar variaciones evidentes de concentraciones y volúmenes de ibuprofeno que proporcionan dosis farmacéuticamente aceptables de ibuprofeno, y están incluidas en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas.

Ciertas realizaciones de la invención se refieren a la solución acuosa de ibuprofeno en envases farmacéuticamente aceptables, que se pueden esterilizar antes de su etiquetado y envasado posterior. El producto se puede filtrar en estado estéril o se puede esterilizar en una última etapa. Los envases pueden tener o no una protección retráctil, si fuera necesario, para minimizar la pérdida de agua a través del plástico. El producto se puede almacenar en condiciones ambientales y transportar a hospitales en bolsas llenadas previamente. El envase es preferentemente una bolsa fabricada con polipropileno, poliolefina, PVC, u otro material polimérico farmacéuticamente aceptables. El producto también se puede rellenar en frascos de vidrio o plástico y se puede infundir en los pacientes.

En ciertas realizaciones preferentes, el agente de solubilización de ibuprofeno es un fosfato tribásico, lo más preferentemente fosfato sódico o potásico. Los fosfatos tribásicos solubilizan el ibuprofeno en una proporción molar inferior a 1:1. Por el contrario, los fosfatos dibásicos y monobásicos no solubilizan al ibuprofeno por sí mismos. Los fosfatos tribásicos tienen propiedades beneficiosas únicas en comparación con la arginina, incluyendo el hecho de que las soluciones acuosas de ibuprofeno que utilizan sales de fosfato tribásico como agentes de solubilización de ibuprofeno, como se establece en el presente documento, no evolucionan a través de transición de fase es ni

precipitan a concentraciones de ibuprofeno entre, por ejemplo, 100 mg/ml y 5 mg/ml (o inferiores), y son solubles en todos los intervalos desde la solubilidad máxima a menos de 4 mg/ml. El producto también es compatible con todos los materiales para bolsa IV sin precipitación evidente, incluyendo congelaciones y descongelaciones forzadas. Estas son características muy importantes con respecto a la contención de una solución acuosa de ibuprofeno como se describe en el presente documento en una bolsa cargada previamente, por ejemplo, a una concentración de ibuprofeno entre 5 mg/ml y aproximadamente 15 mg/ml, o entre aproximadamente 5 mg/ml y 10 mg/ml. La concentración más elevada de ibuprofeno en solución en la bolsa cargada previamente, por ejemplo, de 8 a 10 mg/ml (en comparación con los 3,24 mg/ml usados por lo general para el producto Caldolor® disponible en el mercado) permite un volumen significativamente reducido (mayor seguridad al paciente, niños, pacientes con limitación de fluidos, etc), y permite que los productos en bolsa cargada previamente de este tipo formen pequeños volúmenes parenterales.

En ciertas realizaciones preferentes, el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico dibásico, fosfato potásico dibásico, fosfato sódico monobásico, fosfato potásico monobásico, o una combinación de cualquiera de los mencionados anteriormente, preferentemente fosfato sódico dibásico, junto con un agente alcalinizante en una cantidad adecuada para proporcionar una solución de ibuprofeno solubilizado cuando se añade ibuprofeno a la mezcla de agente de solubilización de ibuprofeno/agente alcalinizante en una proporción de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno de 0,8 a 1,1:1, de modo que el pH de la solución acuosa de ibuprofeno resultante sea de 6,5 a 9. Preferentemente, en realizaciones en las que el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico dibásico, fosfato potásico dibásico, fosfato sódico monobásico, fosfato potásico monobásico, o una combinación de cualquiera de los mencionados anteriormente, el pH de la solución antes de la adición de ibuprofeno es un pH al menos de 12.

El agente alcalinizante se puede elegir entre hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonatos, bicarbonatos y fosfatos, borato sódico así como sales básicas de ácidos orgánicos (ejemplo: citrato sódico).

Los agentes alcalinizantes a modo de ejemplo pueden incluir hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de amonio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de magnesio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, tetraborato sódico, citrato sódico, citrato potásico, acetato sódico, gluconato potásico, sulfito sódico, fosfatos sódicos, fosfatos potásicos, hidrógeno ortofosfato, aluminato sódico, aluminato de magnesio, fosfato de amonio dibásico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, tris(hidroximetil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina, alquilendiaminas (tales como metilendiamina, etilendiamina, o propilendiamina o combinaciones de los mismos), aminoalcoholes (tal como metanolamina, monoetanolamina, o propanolamina o combinaciones de los mismos), meglumina, arginina, lisina, etano, y las mezclas de cualquiera de los mencionados anteriormente.

Descripción detallada de realizaciones preferentes

Los siguientes ejemplos representan realizaciones específicas del descubrimiento mencionado anteriormente, pero no son representativos de todo el alcance de la invención. El ibuprofeno y los agentes de solubilización de ibuprofeno usados en los ejemplos son de calidad para la Farmacopea de Estados Unidos, pero se pueden utilizar otros agentes de solubilización de ibuprofeno farmacéuticamente aceptables.

EJEMPLO 1 - Preparación de Solución de Ibuprofeno/ Na_3PO_4

Una formulación de ibuprofeno que comprende fosfato sódico (Na_3PO_4) en una proporción molar de sal de fosfato con respecto a ibuprofeno de 0,9:1 se prepara como sigue a continuación:

1. Se añaden 7,15 kg de Na_3PO_4 , se mezclan y se disuelven en 125 kg de agua para inyección.
2. Se añaden 10 kg de ibuprofeno, se mezclan y se disuelven en la solución de fosfato sódico de la etapa 1.
3. Se añaden 3,5 kg de cloruro sódico, se mezclan y se disuelven en la solución de ibuprofeno/fosfato de la etapa 2.
4. Se añade agua para inyección para conseguir un peso final de 1000 kg.
5. La solución se pasa a través de un filtro de 0,2 micrómetros y se carga en el envase apropiado.
6. Los envases se pueden esterilizar en una última etapa antes de de etiquetado y envasado posterior.

EJEMPLO 2 - Preparación de Solución de Ibuprofeno/ K_3PO_4

Una formulación de ibuprofeno que comprende fosfato potásico (K_3PO_4) en una proporción molar de sal de fosfato con respecto a ibuprofeno de 0,9:1 se prepara como sigue a continuación:

1. Se añaden 9,26 kg de K_3PO_4 , se mezclan y se disuelven en 125 kg de agua para inyección.
2. Se añaden 10 kg de ibuprofeno, se mezclan y se disuelven en la solución de fosfato sódico de la etapa 1.
3. Se añaden 2,5 kg de cloruro sódico, se mezclan y se disuelven en la solución de ibuprofeno/fosfato de la etapa 2.
4. Se añade agua para inyección para conseguir un peso final de 1000 kg.

5. La solución se pasa a través de un filtro de 0,2 micrómetros y se carga en el envase apropiado.
6. Los envases se pueden esterilizar en una última etapa antes de de etiquetado y envasado posterior.

EJEMPLO 3 - Solubilidad de Ibuprofeno con Fosfato Sódico y Potásico

El ibuprofeno (IBU) se disolvió completamente a 70 mg/ml cuando se usó fosfato sódico tribásico (Na_3PO_4) (Tabla 1) y hasta 100 mg/ml cuando se usó fosfato potásico tribásico (K_3PO_4) (Tabla 2). Las proporciones molares de PO_4 con respecto a IBU fueron 0,6:1, 0,7:1,0, 0,8:1,0, y 0,9:1,0 para Na_3PO_4 :IBU, y de 0,7:1,0 a 0,9:1,0 para K_3PO_4 :IBU. Todas las soluciones de IBU eran transparentes e incoloras a cada concentración sometida a ensayo tanto con Na_3PO_4 como con K_3PO_4 (Tablas 1 y 2), excepto para la proporción de 0,6:1 para Na_3PO_4 :IBU. La proporción de 0,6:1 para Na_3PO_4 :IBU proporcionó un precipitado visible. Las formulaciones inyectables no deberían tener materia con partículas, insoluble contenida en la mismas, y por lo tanto esas formulaciones de ibuprofeno no proporcionaban un producto aceptable. Cada una de las otras formulaciones de IBU del Ejemplo 3 proporcionó un producto aceptable.

Tabla 1: Solubilidad de IBU con Na_3PO_4

Proporción Molar	Na_3PO_4							
	0,6:1,0		0,7:1,0		0,8:1,0		0,9:1,0	
Concentración (mg/ml)	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH
70	Precipitado visible	ND	Transparente e incoloro	7,21	Transparente e incoloro	7,53	Transparente e incoloro	
16	ND	ND	Transparente e incoloro	7,07	Transparente e incoloro	7,40	Transparente e incoloro	7,42
8	ND	ND	Transparente e incoloro	7,13	Transparente e incoloro	7,52	Transparente e incoloro	7,35
4	ND	ND	Transparente e incoloro	7,19	Transparente e incoloro	7,60	Transparente e incoloro	7,33

Tabla 2. Solubilidad de IBU con K_3PO_4

Proporción Molar	K_3PO_4					
	0,7:1,0		0,8:1,0		0,9:1,0	
Concentración (mg/ml)	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH
100	Transparente, incoloro	7,13	Transparente, incoloro	7,34	Transparente, incoloro	
25	Ligero, Turbidez de color blanco	6,88	Transparente, incoloro	7,02	Transparente, incoloro	7,20
10	Transparente, incoloro	6,74	Transparente, incoloro	7,07	Transparente, incoloro	7,27
8	Transparente, incoloro	6,77	Transparente, incoloro	7,09	Transparente, incoloro	7,37
4	Transparente, incoloro	6,83	Transparente, incoloro	7,16	Transparente, incoloro	7,38
3,2	Transparente, incoloro	6,85	Transparente, incoloro	7,18	Transparente, incoloro	7,40

EJEMPLO 4: Estabilidad Física de Formulaciones de Ibuprofeno que Contienen Fosfato Sódico y Fosfato Potásico

Las formulaciones de ibuprofeno ("IBU") que contenían Na_3PO_4 y K_3PO_4 se sometieron a ensayo adicionalmente para estabilidad física y química. En primer lugar, se sometió a ensayo la estabilidad física de las formulaciones de ibuprofeno/fosfato ("IBU:PO₄") a diferentes concentraciones de ibuprofeno (4 mg/ml, 8 mg/ml y 16 mg/ml) con el ibuprofeno:fosfato en una proporción molar de 1,0:0,85, en bolsas IV IntraVia® de Baxter. Los resultados se exponen en la Tabla 3 que sigue a continuación:

Tabla 3: Estabilidad Física de formulaciones de IBU:PO₄ a 4, 8, y 16 mg/ml

Muestra	Conc. (mg/ml)	Ciclos de Congelación-Descongelación			4 °C	25 °C
		1	2	3	12 semanas	12 semanas
IBU:K ₃ PO ₄ (1,0:0,85)	16	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro
	8	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro
	4	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro
IBU:Na ₃ PO ₄ (1,0:0,85)	16	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro
	8	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro
	4	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro

Los resultados muestran que cada una de las formulaciones permanecía transparente e incolora para cada una de las afecciones sometidas a ensayo, es decir, 1-3 ciclos de congelación-descongelación, y almacenamiento a 4 °C durante 12 semanas y almacenamiento a 25 °C durante 12 semanas.

Las formulaciones de ibuprofeno ("IBU") que contenían Na_3PO_4 se sometieron a ensayo adicionalmente para estabilidad física y química a una concentración de ibuprofeno de 10 mg/ml con el ibuprofeno:fosfato en una proporción molar de 1,0:0,9 en diferentes tipos de bolsas IV: IntraVia®(Baxter), Technoflex® (Technoflex), PAB® (Braun), y Grifols® (Grifols). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Estabilidad Física y Química en Diferentes Tipos de Bolsas IV

Muestra	Bolsa IV		Ciclos de Congelación-Descongelación			Partícula	Análisis	pH
		Muestra	1	2	3	10 µm	25 µm	-
10 mg/ml IBU:Na ₃ PO ₄ (1,0:0,9)	IntraVia®	1	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	3,6 ± 0,40	0,20 ± 0,20	7,53
		2	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	-	-	8,04
	Technoflex®	1	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	4,47 ± 0,70	0,67 ± 0,12	7,50
		2	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	-	-	8,01
	PAB®	1	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	13,53 ± 1,50	0,47 ± 0,12	7,45
		2	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	8,07 ± 0,23	0,27 ± 0,31	7,95

ES 2 647 843 T3

	Viaflex®	1	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	10,67 ± 1,79	1,67 ± 0,31	7,71
		2	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	4,93 ± 0,99	0,60 ± 0,20	7,76
	Grifols®	1	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	5,47 ± 1,45	0,60 ± 0,20	7,61
		2	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	4,13 ± 1,33	0,40 ± 0,53	7,63

Análisis de las muestras preparadas en diferentes bolsas IV incubadas a temperatura ambiente y condiciones refrigeradas.

Muestra	Bolsa IV	4 °C									
		Análisis Visual					Análisis de pH				
		Tiempo Cero	12 días	32 días	3 Meses	Tiempo Cero	1 mes	2	3 meses		
10 mg/ml IBU:Na ₃ PO ₄ (1,0:0,9)						1	1	2	1	2	
	IntraVia®	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	7,42	7,49	7,46	7,47	7,47	
	Technoflex®	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	7,44	7,48	7,47	7,46	7,48	
		Tiempo Cero	2 días	22 días	3 Meses						
	PAB®	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	7,48	7,69	7,67	7,49	7,45	
		Tiempo Cero	11 días	30 días	3 Meses						
	Viaflex®	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	7,58	7,57*	7,58*	7,65	7,58	
		Tiempo Cero	7 días	30 días	3 Meses						
	Gritols®	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	7,36	7,66	7,63	7,66	7,63	
* Momento a las dos 2 semanas											

Muestra	Bolsa IV	4 °C								
		Análisis de Partículas				Análisis de pH				
		Tiempo Cero		3 Mes		Tiempo Cero	1 mes		3 meses	
		10 µm	25 µm	10 µm	25 µm	1	1	2	1	2
10 mg/ml IBU:Na ₃ PO ₄ (1,0:0,9)	IntraVia®	5,67 ± 1,67	0,40 ± 0,35	-	-	7,42	7,49	7,46	7,47	7,47
	Technoflex®	2,60 ± 0,40	0,67 ± 0,12	6,53 ± 0,90	0,40 ± 0,20	7,44	7,48	7,47	7,46	7,48
	PAB®	2,33 ± 0,81	0,27 ± 0,12	22,0 ± 0,87	1,60 ± 0,87	7,48	7,69	7,67	7,49	7,45
	Viaflex®	0,67 ± 0,31	0,07 ± 0,12	1,07 ± 0,31	0,13 ± 0,12	7,58	7,57 *	7,58*	7,65	7,58
	Grifols®	1,33 ± 0,61	0,27 ± 0,23	2,87 ± 0,61	0,40 ± 0,0	7,36	7,66	7,63	7,66	7,63
* Momento a las dos 2 semanas										

Muestra	Bolsa IV	25 °C					25 °C				
		Análisis Visual					Análisis de pH				
		Tiempo Cero	12 días	34 días	3 Meses	Tiempo	1 Mes		3 Meses		
10 mg/ml de IBU:Na ₃ PO ₄ (1,0:0,9)	IntraVia®						1	2	1	2	
		Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	7,42	7,55	7,57	7,58	-	
	Technoflex®	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	7,44	8,08	8,06	7,65	7,55	
		Tiempo Cero	2 días	24 días	3 Meses						
	PAB®	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	7,48	7,47	7,45	7,48	7,48	
		Tiempo Cero	13 días	-	3 Meses						
	Viaflex®	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	-	Transparente, incoloro	7,58	7,91*	7,92*	8,21	8,18	
		Tiempo Cero	7 días	30 días	3 Meses						
	Grifols®	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	Transparente, incoloro	T Transparente, incoloro	7,36	7,66	7,63	7,47	7,47	

*Momento a las dos 2 semanas
T Una muestra presentaba una cierta cantidad de precipitado visible.

			Incubado a 50 °C		
Muestra	Bolsa IV		Aspecto		
		Muestra	Tiempo Cero	1 Mes	3 Meses
10 mg/ml de IBU:Na ₃ PO ₄ (1,0:0,9)	IntraVia®	1	Transparente, incolore	Transparente, incolore	Muestra Evaporada
	Technoflex®	1	Transparente, incolore	Transparente, incolore	Transparente, incolore
	PAB®	1	Transparente, incolore	Transparente, incolore	Transparente, incolore
	Viaflex®	1	Transparente, incolore	Muestra Evaporada	-
	Grifols®	1	Transparente, incolore	Transparente, incolore	Transparente, incolore

Análisis de las muestras preparadas en diferentes bolsas IV después de tratar en autoclave.

Muestra	Bolsa IV	Autoclave		Análisis de Partículas		pH
		Antes	Después	10 µm	25 µm	
10 mg/ml de IBU:Na ₃ PO ₄ (1,0:0,9)	IntraVia® (2-14-12)	Transparente, incolore	Transparente, incolore	27,93 ± 0,46	0,93 ± 0,42	7,52
	Technoflex®	Transparente, incolore	Transparente, incolore	1,53 ± 0,50	0,27 ± 0. 12	7,73
	PAB®	Transparente, incolore	Transparente, incolore	19,0 ± 1,91	0,67 ± 0,23	7,83
	Viaflex®	Transparente, incolore	Transparente, incolore	1,80 ± 0,00	0,00 ± 0,00	8,02
	Grifols®	Transparente, incolore	Transparente, incolore	2,33 ± 0,58	0,40 ± 0,20	8,03

5

Estabilidad Química

IntraVia®															
				1 mes								3 meses			
Para				Después de Autoclave				50 °C				50 °C			
RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %
3,61	0,48	2,51	0,02	3,56	0,48	2,57	0,02	3,55	0,48	2,71	0,02	3,64	0,48	1,68	0,02
7,57	1,00	12210,40	99,98	7,44	1,00	12601,40	99,98	7,41	1,00	13442,00	99,96	7,66	1,00	7950,58	99,95
								12,68	1,71	2,65	0,02	13,19	1,72	2,48	0,03

Para				Después de Autoclave				1 mes				3 meses			
								50 °C				50 °C			
RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %
1,55	0,21	3,55	0,03												
3,57	0,48	2,64	0,02	3,57	0,48	2,64	0,02	3,56	0,48	2,70	0,02	3,62	0,48	1,84	0,02
7,44	1,00	12260,50	99,95	7,45	1,00	12658,10	99,98	7,42	1,00	14305,10	99,98	7,59	1,00	8882,27	99,98

PAB®

				2 meses				3 meses			
Para				Después de Autoclave				50 °C			
RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %
3,56	0,48	2,20	0,02	3,55	0,48	2,51	0,02	3,59	0,48	2,52	0,02
7,43	1,00	11492,4 0	99,98	7,41	1,00	12841,9 0	99,98	7,50	1,00	13104,90	99,98
								7,57	1,00	14289,1 0	99,98

ES 2 647 843 T3

Viaflex®

Para				Después de Autoclave			
RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %
3,57	0,48	2,43	0,02	3,57	0,48	2,36	0,02
7,46	1,00	13046,10	99,98	7,45	1,00	12119,90	99,98

Después de la incubación a 50 °C durante 1 mes las muestras se evaporaron completamente.

Los resultados muestran que la formulación permanecía transparente e incolora en cada una de las diferentes bolsas IV sometidas a ensayo.

EJEMPLO 5: Estabilidad Química de las Formulaciones de Ibuprofeno que Contienen Fosfato Potásico

5

Se determinó la estabilidad química de las formulaciones a 10 mg/ml de IBU con K_3PO_4 con una proporción molar de 0,82:1,0 (K_3PO_4 :IBU). Las muestras se cargaron en viales de vidrio de 3 ml, cerrados con un tabique de separación de caucho, y protegidos y a continuación se trataron en autoclave o se almacenaron a 40 y 50 °C durante 1 mes. Los resultados se exponen en la Tabla 5 que sigue a continuación.

10

Tabla 5: Estabilidad química de 10 mg/ml de IBU disueltos en K₃PO₄.

Para				Después de Autoclave				Incubado durante 1 Mes a 40 o 50 °C							
-				-				40 °C				50 °C			
RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %
				1,85	0,21	2,60	0,02								
4,16	0,48	2,84	0,02	4,16	0,48	2,71	0,02	3,62	0,4	2,46	0,02	3,62	0,48	2,53	0,02
8,71	1,00	13314,70	99,98	8,71	1,00	13570,50	99,96	7,59	1,00	11839,00	99,98	7,59	1,00	11870,80	99,98

Como se puede observar a partir de los resultados que se exponen en la Tabla 5, no se produjo degradación química detectable para esta formulación en estas condiciones.

5 La estabilidad química de las formulaciones de IBU a 4, 8, y 16 mg/ml que contienen Na_3PO_4 con una proporción molar de 0,8:1,0 (Na_3PO_4 :IBU) se determinó después de tratar en autoclave las muestras en viales de vidrio. Los resultados se exponen en la Tabla 6 que sigue a continuación.

Tabla 6: Estabilidad química, contenido, y pH de formulaciones de IBU de 4, 8, y 16 mg/ml que contienen Na_3PO_4

	4 mg/ml, IBU: Na_3PO_4 (1,0:0,8)											
	Antes de Filtrar				Después de Filtrar				Después de Autoclave			
	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %
	4,17	0,48	2,04	0,02	4,16	0,48	1,97	0,02	4,14	0,48	2,45	0,02
	8,73	1,00	10725,00	99,98	8,73	1,00	10587,20	99,98	8,67	1,00	10600,10	99,98
	4 mg/ml, IBU: Na_3PO_4 (1,0:0,8)											
	Antes de Filtrar				Después de Filtrar				Después de Autoclave			
Contenido (mg/ml)	3,99				3,94				3,94			
pH	7,62				7,58				7,62			

	8 mg/ml, IBU: Na_3PO_4 (1,0:0,8)											
	Antes de Filtrar				Después de Filtrar				Después de Autoclave			
	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %
	4,17	0,48	2,19	0,02	4,16	0,48	2,22	0,02	4,13	0,48	2,23	0,02
	8,74	1,00	10905,00	99,98	8,71	1,00	10714,30	99,98	8,67	1,00	10655,80	99,98
	8 mg/ml, IBU: Na_3PO_4 (1,0:0,8)											
	Antes de Filtrar				Después de Filtrar				Después de Autoclave			
Contenido (mg/ml)	8,12				7,97				7,93			
pH	7,43				7,54				7,53			

	16 mg/ml, IBU:Na ₃ PO ₄ (1,0:0,8)											
	Antes de Filtrar				Después de Filtrar				Después de Autoclave			
	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %	RT	RRT	Área	Área %
	4,16	0,48	2,05	0,02	4,14	0,48	2,15	0,02	4,14	0,48	2,18	0,02
	8,72	1,00	10540,80	99,98	8,69	1,00	10503,60	99,98	8,67	1,00	10970,60	99,98
	16 mg/ml, IBU:Na ₃ PO ₄ (1,0:0,8)											
	Antes de Filtrar				Después de Filtrar				Después de Autoclave			
Contenido (mg/ml)	15,69				16,33				15,63			
pH	7,47				7,47				7,49			

Como se puede observar a partir de los resultados que se exponen en la Tabla 6, no se produjo degradación química detectable para estas formulaciones en estas condiciones.

5

EJEMPLO 6 (referencia): Solubilidad de Ibuprofeno: Formulaciones de Hidróxido Sódico

El ibuprofeno era soluble hasta 100 mg/ml con Hidróxido Sódico (NaOH) a proporciones molares de 0,95:1,0, 1,0:1,0, y 1,05:1,0 (NaOH:IBU). Después de la dilución de la muestra, la solución se convirtió en un precipitado de color blanco turbio a proporciones molares de 0,95:1,0 y 1,0:1,0 (Tabla 7). Cuando la muestra de IBU a la proporción molar de 1,05:1,0 (NaOH:IBU) se diluyó a concentraciones más bajas, la solución era transparente e incolora a cada concentración (Tabla 2).

10

Tabla 7: Solubilidad de IBU con NaOH

	NaOH:IBU					
Proporción Molar	0,95:1,00		1,00:1,00		1,05:1,00	
Concentración (mg/ml)	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH
100	Transparente, incoloro	7,35	Transparente, incoloro	7,61	Transparente, incoloro	10,09
25	Transparente, incoloro	7,05	Ppt de color blanco turbio	7,09	Transparente, incoloro	9,81
10	Neblina con turbidez de color blanco	6,73	Ppt de color blanco turbio	6,77	Transparente, incoloro	9,75
8	Neblina con turbidez de color blanco	6,71	Ppt de color blanco con partículas	6,70	Transparente, incoloro	9,71
4	Turbidez de color blanco	6,44	Ppt de color blanco	6,48	Transparente, incoloro	9,53
3,2	Turbidez de color blanco	6,35	Ppt de color blanco	6,34	Transparente, incoloro	9,43

EJEMPLO 7 (referencia): Solubilidad de Ibuprofeno: Formulaciones de L-Lisina

Las soluciones de ibuprofeno se prepararon a concentraciones de 3,2, 4,0, y 8,0 mg/ml con base de L-Lisina (Lys). El ibuprofeno era capaz de disolverse a estas concentraciones solamente a una proporción molar de ~ 1,0:1,0 (Lys:IBU) (Tabla 8).

Tabla 8: Solubilidad de IBU con Lys.

IBU disuelto con L-Lisina			
Conc. de IBU (mg/ml)	Proporción Molar Final de Lys:IBU	Aspecto	pH
3,2	1,019:1,000	Transparente e incoloro	6,83
4,0	1,003:1,000	Transparente e incoloro	6,84
8,0	0,995:1,000	Transparente e incoloro	6,83

EJEMPLO 8 (referencia): Solubilidad de Ibuprofeno con Carbonato Sódico y Potásico

El ibuprofeno se disolvió a 100 mg/ml con carbonato tanto sódico como potásico a proporciones molares que variaban de 0,5:1,0 to 0,9:1,0 ($\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$:IBU). Las soluciones eran transparentes e incoloras a todas las concentraciones sometidas a ensayo cuando la proporción molar era de 0,6:1,0 a 0,9:1,0 usando cualquiera de Na_2CO_3 (Tabla 9) o K_2CO_3 (Tabla 10).

Tabla 9: Solubilidad de IBU con Na_2CO_3

Proporción Molar Concentración (mg/ml)	Na_2CO_3 :IBU									
	0,5:1,0		0,6:1,0		0,7:1,0		0,8:1,0		0,9:1,0	
	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH
100	Transparente, Incoloro	7,56	Transparente, Incoloro	7,50	Transparente, Incoloro	7,69	Transparente, Incoloro	8,01	Transparente, Incoloro	8,11
25	Ppt blanco	7,14	Transparente, Incoloro	7,72	Transparente, Incoloro	8,29	Transparente, Incoloro	8,45	Transparente, Incoloro	8,54
10	Ppt blanco con partículas	6,90	Transparente, Incoloro	7,93	Transparente, Incoloro	8,46	Transparente, Incoloro	8,59	Transparente, Incoloro	8,69
8	Ppt blanco con partículas	6,76	Transparente, Incoloro	8,00	Transparente, Incoloro	8,51	Transparente, Incoloro	8,62	Transparente, Incoloro	8,72
4	Ppt blanco	6,56	Transparente, Incoloro	8,05	Transparente, Incoloro	8,57	Transparente, Incoloro	8,69	Transparente, Incoloro	8,79
3,2	Ppt blanco muy Ligero	6,50	Transparente, Incoloro	8,09	Transparente, Incoloro	8,58	Transparente, Incoloro	8,71	Transparente, Incoloro	8,81

Tabla 10: Solubilidad de IBU con K_2CO_3 .

		K_2CO_3 /IBU											
Proporción Molar	0,5:1,0	0,6:1,0		0,7:1,0		0,8:1,0		0,9:1,0		1,0:1,0			
Concentración (mg/ml)	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH	pH
100	Transparente, incoloro	7,37	Transparente, incoloro	7,49	Transparente, incoloro	7,43	Transparente, incoloro	7,74	Transparente, incoloro	8,23	Transparente, incoloro	8,57	8,57
25	Turbidez de color blanco, ppt	6,90	Transparente, incoloro	8,02	Transparente, incoloro	8,18	Transparente, incoloro	8,28	Transparente, incoloro	8,45	Transparente, incoloro	8,79	8,79
10	Turbidez de color blanco, ppt	6,80	Transparente, incoloro	8,15	Transparente, incoloro	8,29	Transparente, incoloro	8,50	Transparente, incoloro	8,57	Transparente, incoloro	8,90	8,90
8	Turbidez de color blanco, ppt	6,78	Transparente, incoloro	8,18	Transparente, incoloro	8,32	Transparente, incoloro	8,52	Transparente, incoloro	8,60	Transparente, incoloro	8,92	8,92
4	Turbidez de color blanco	6,56	Transparente, incoloro	8,24	Transparente, incoloro	8,39	Transparente, incoloro	8,58	Transparente, incoloro	8,67	Transparente, incoloro	8,98	8,98
3,2	Turbidez de color blanco	6,44	Transparente, incoloro	8,25	Transparente, incoloro	8,40	Transparente, incoloro	8,59	Transparente, incoloro	8,68	Transparente, incoloro	9,00	9,00

Aunque el Na_2CO_3 presentaba propiedades útiles como un agente de solubilización de ibuprofeno, una formulación de IBU de 10 mg/ml con Na_2CO_3 se hizo turbia y presentaba desplazamientos de pH no deseables durante el ensayo de estabilidad.

5 EJEMPLO COMPARATIVO A

En el Ejemplo Comparativo A, se usó Meglumine como agente de solubilización de ibuprofeno. El ibuprofeno era soluble con Meglumine (Meg) a 100 mg/ml cuando se preparaba a una proporción molar de 0,9:1,0 (Meg:IBU). Cuando la muestra se diluyó a concentraciones más bajas, la solución transparente e incolora se hizo turbia y a continuación se formó un precipitado de color blanco turbio (Tabla 11).

Tabla 11: Solubilidad de IBU con Meg

Meg:IBU (Proporción Molar, 0,90:1,00)		
Concentración (mg/ml)	Aspecto	pH
100	Transparente e incoloro	7,19
25	Turbio de color blanco	6,62
10	Ppt de color blanco turbio	6,67
8	Ppt de color blanco turbio	6,63
4	Ppt de color blanco turbio	6,38
3,2	Ppt de color blanco turbio	6,30

EJEMPLOS COMPARATIVOS B - E

En los Ejemplos Comparativos B - E, se utilizaron otros agentes de solubilización de ibuprofeno potenciales para formar soluciones acuosas de ibuprofeno a una proporción molar de agente de solubilización con respecto a ibuprofeno de 0,90 a 1,0. En el Ejemplo Comparativo B, se usó bicarbonato sódico como agente de solubilización de ibuprofeno. En el Ejemplo Comparativo C, se usó dihidrato citrato de sódico. En el Ejemplo Comparativo D, se usó fosfato potásico dibásico como agente de solubilización de ibuprofeno. El bicarbonato sódico, dihidrato de citrato sódico, y fosfato potásico dibásico eran incapaces de disolver el Ibuprofeno a 100 mg/ml usando una proporción molar de 0,9 a 1,0 de base/tampón con respecto a IBU. En el Ejemplo Comparativo E, se usó citrato trisódico como agente de solubilización de ibuprofeno. El citrato trisódico era incapaz de disolver el Ibuprofeno a 50 mg/ml de IBU con una proporción de Citrato Trisódico:IBU de 0,9:1,0. La muestra contenía una cantidad significativa de precipitado que permanecía incluso cuando la proporción se aumentó a 1:1.

EJEMPLO COMPARATIVO F

En el Ejemplo Comparativo F, se utilizó dietanolamina como agente de solubilización de ibuprofeno para formar soluciones acuosas de ibuprofeno. El ibuprofeno se solubilizó a 100 mg/ml a una proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno de 0,95 a 1,0 (pH = 7,00). A partir de ese momento, el ibuprofeno se diluyó. Los resultados se proporcionan en la Tabla 12 que sigue a continuación:

Tabla 12

Dilución (mg/ml)	Aspecto	pH
25	Neblina con turbidez de color blanco	6,72
10	Ppt de color blanco brillante	6,23
8	Ppt de color blanco turbio	6,68
4	Ppt de color blanco turbio	6,39
3,2	Ppt de color blanco turbio	6,30

La trietanolamina era capaz de solubilizar el ibuprofeno a una proporción molar de aproximadamente 1:1 pero cuando se diluía también precipitaba al igual que la dietanolamina. Se tiene la hipótesis de que la monoetanolamina se puede comportar de un modo similar.

EJEMPLO COMPARATIVO G

Las formulaciones que contienen las proporciones molares de fosfato sódico monobásico:ibuprofeno en el extremo superior y en el extremo inferior del intervalo como se describe en la referencia de Zhang (es decir, 0,43:1,0 y 1,19:1,0 de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:IBU) se prepararon a concentraciones de 100 mg/ml de ibuprofeno (IBU), se sometieron a ensayo y a continuación se diluyeron a una concentración tan baja como 5 mg/ml de IBU. Se realizaron el análisis Visual y de pH, de acuerdo con lo que sigue a continuación:

Materiales:

IBU = 206,30 g/mol
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ = 137,99 g/mol
 WFI
 Recipiente de acero inoxidable de 250 ml, Barra de agitación magnética

Procedimiento:

1. Intentar la preparación de 0,43:1,0 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:IBU) a 100 mg/ml. Añadir 1,439 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y 5,00 g de IBU, c.s. para 50 ml con WFI.
2. Intentar la preparación de 1,18:1,0 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:IBU) a 100 mg/ml. Añadir 3,947 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y 5,00 g de IBU, c.s. para 50 ml con WFI. ("IBU" significa ibuprofeno; "WFI" significa agua para inyección).

Los resultados se exponen en la Tabla 13 que sigue a continuación:

Tabla 13

Concentración (mg/ml)	0,43:1,0 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:IBU)		1,18:1,0 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:IBU)	
	Análisis Visual	pH	Análisis Visual	pH
100	Precipitado de Color Blanco Importante	4,28	Precipitado de Color Blanco Importante	4,31
50	Precipitado de Color Blanco Importante	4,38	Precipitado de Color Blanco Importante	4,34
25	Precipitado de Color Blanco Importante	4,38	Precipitado de Color Blanco Importante	4,40
10	Precipitado de Color Blanco Importante	4,29	Precipitado de Color Blanco Importante	4,37
5	Precipitado de Color Blanco Importante	4,28	Precipitado de Color Blanco Importante	4,37

Como se puede observar a partir de la Tabla 13, el producto de ibuprofeno acuoso preparado en el extremo inferior de la proporción molar de fosfato sódico monobásico: ibuprofeno que se describe en la referencia de Zhang (0,43:1) y en el extremo superior de la proporción molar de fosfato sódico monobásico:ibuprofeno (1,18:1) proporcionaba una solución con un precipitado de color blanco importante. Las formulaciones inyectables no deberían tener materia con partículas, insoluble contenida en la mismas, y por lo tanto estas formulaciones de ibuprofeno no proporcionan un producto aceptable.

EJEMPLO 9

El objetivo del Ejemplo 9 era evaluar la irritación aguda potencial de las soluciones acuosas de ibuprofeno usando fosfato sódico y fosfato potásico como agentes de solubilización de ibuprofeno cuando se inyectaban por vía intravenosa en conejos.

Los artículos de ensayo para este estudio fueron los que siguen a continuación:

- Artículo de Ensayo 1: Inyección de Caldolor® (Ibuprofeno)
- Artículo de Ensayo 2: Ibuprofeno (5 mg/ml) en Na_3PO_4
- Artículo de Ensayo 3: Ibuprofeno (10 mg/ml) en Na_3PO_4
- Artículo de Ensayo 4: Ibuprofeno (80 mg/ml) en Na_3PO_4
- Artículo de Ensayo 5: Ibuprofeno (10 mg/ml) en K_3PO_4 .

Los conejos se dividieron en los Grupos 1-6, y se dosificaron una vez mediante inyección intravenosa de bolo lenta durante aproximadamente 60 segundos en la vena de la oreja. Los animales se dosificaron a concentraciones de 1 ml/kg (Vehículo), 4 mg/ml (Artículo de Ensayo 1), 5 mg/ml (Artículo de Ensayo 2), 10 mg/ml (Artículos de Ensayo 3 y 5), y 80 mg/ml (Artículo de Ensayo 4). La proporción molar de Na_3PO_4 y K_3PO_4 con respecto a ibuprofeno en este estudio era de 0,9:1 y también contenía cloruro sódico para preparar una solución isoosmótica. Los animales se sacrificaron mediante sobredosis intravenosa de barbitúricos después de la clasificación final de piel/dérmica.

La Tabla 14 que sigue a continuación refleja el diseño del estudio en lo que respecta al aspecto de patología de este estudio.

Tabla 14

Grupo	Número/Grupo	Concentración de Dosis		Tiempo de Sacrificio (h)
		Oreja Izquierda*	Oreja Derecha*	
1	3	4 mg/ml Artículo de Ensayo 1	5 mg/ml Artículo de Ensayo 2	1
2	3	4 mg/ml Artículo de Ensayo 1	5 mg/ml Artículo de Ensayo 2	24
3	3	10 mg/ml Artículo de Ensayo 5	10 mg/ml Artículo de Ensayo 3	1
4	3	10 mg/ml Artículo de Ensayo 5	10 mg/ml Artículo de Ensayo 3	24
5	3	80 mg/ml Artículo de Ensayo 4	1 ml/kg Vehículo	1
6	3	80 mg/ml Artículo de Ensayo 4	1 ml/kg Vehículo	24
* Volumen de Dosis de 1 ml/kg administrado durante aproximadamente 60 segundos.				

No se realizó necropsia macroscópica en el momento de sacrificio en vida. A continuación los animales se sacrificaron, se extirpó una sección de grosor completo (aproximadamente 6 x 6 cm) del pabellón auricular de ambas orejas, incluyendo la arteria y el sitio de inyección, y se fijaron en formalina tamponada neutra al 10 % para evaluación histopatológica.

La Tabla 15 que sigue a continuación proporciona puntuación de Draize con puntuaciones de eritema y edema a 1 hora después de la inyección (Grupos 1, 3 y 5) y a 1 y 24 horas después de la inyección (Grupos 2 y 4).

Tabla 15 - Puntuación del sitio de inyección (Draize)

Grupo 1			1 hora			
			Izquierda 4 mg/ml Artículo de Ensayo 1		Derecha 5 mg/ml Artículo de Ensayo 2	
Animal N.º	Sexo	Grupo	ER	ED	ER	ED
601	M	1	2	1	1	0
602	M	1	2	2	1	0
603	F	1	1	0	1	0

Grupo 2			1 hora				24 horas			
			Izquierda 4 mg/ml Artículo de Ensayo 1		Derecha 5 mg/ml Artículo de Ensayo 2		Izquierda 4 mg/ml Artículo de Ensayo 1		Derecha 5 mg/ml Artículo de Ensayo 2	
Animal N.º	Sexo	Grupo	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED
604	M	2	0	0	0	0	0	0	0	0
605	F	2	1	1	1	1	0	0	0	0
606	F	2	1	1	1	1	1	0	1	0

Grupo 3			1 hora			
			Izquierda 10 mg/ml Artículo de Ensayo 5		Derecha 10 mg/ml Artículo de Ensayo 3	
Animal N.º	Sexo	Grupo	ER	ED	ER	ED
607	M	3	2	1	2	1
608	M	3	0	0	0	0
609	F	3	1	0	1	0

Grupo 4			1 hora				24 horas			
			Izquierda 10 mg/ml Artículo de Ensayo 5		Derecha 10 mg/ml Artículo de Ensayo 3		Izquierda 10 mg/ml Artículo de Ensayo 5		Derecha 10 mg/ml Artículo de Ensayo 3	
Animal N.º	Sexo	Grupo	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED
610	M	4	1	0	1	0	3	2	1	1
611	F	4	0	0	0	0	3	1	2	0
612	F	4	1	0	0	0	2	1	0	0

Grupo 5			1 hora			
			Izquierda 80 mg/ml Artículo de Ensayo 4		Derecha 1 mg/ml Vehículo	
Animal N.º	Sexo	Grupo	ER	ED	ER	ED
613	M	5	3	3	0	0
614	M	5	2	2	0	0
615	F	5	3	3	0	0

Grupo 6			1 hora				24 horas			
			Izquierda 80 mg/ml Artículo de Ensayo 4		Derecha 1 mg/ml Vehículo		Izquierda 80 mg/ml Artículo de Ensayo 4		Derecha 1 mg/ml Vehículo	
Animal N.º	Sexo	Grupo	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED
616	M	6	2	1	0	0	4	4	1	0
617	F	6	3	2	0	0	4	4	0	0
618	F	6	3	2	0	0	4	4	0	0

R

ER = Eritema
ED = Edema

Inyección con Vehículo (Grupos 5 y 6, oreja derecha)

A una hora, los animales a los que se les inyectó el vehículo presentaban hemorragia, necrosis vascular y edema. A las 24 horas, los animales a los que se les inyectó el vehículo estaban esencialmente normales, con un solo animal presentando edema moderado. Las lesiones a una hora están asociadas con el aspecto mecánico de la inyección.

Artículo de Ensayo 1 - Inyección de Caldolor® (Ibuprofeno) (Grupos 1 y 2, oreja izquierda)

A una hora, solamente un animal presentaba un cambio microscópico, siendo éste necrosis vascular y hemorragia. A las 24 horas, todos los animales eran microscópicamente normales, lo que indica que lo más probablemente el cambio a una hora estaba asociado con el aspecto mecánico de la inyección.

Artículo de Ensayo 2: Ibuprofeno (5 mg/ml) en Na₃PO₄ (Grupos 1 y 2, oreja derecha)

A una hora, todos los animales presentaban edema. Un animal también presentaba una necrosis vascular mínima, aunque un segundo animal presentaba una inflamación celular mixta mínima formada por un 100 % de células mononucleares. A las 24 horas, dos de tres animales solamente presentaban una hemorragia de ligera a mínima, mientras que el tercero presentaba una necrosis vascular moderada con hemorragia leve y una respuesta inflamatoria mínima formada por un 80 % de neutrófilos.

Artículo de Ensayo 3: Ibuprofeno (10 mg/ml) en Na₃PO₄ (Grupos 3 y 4, oreja derecha)

A una hora, solamente un animal presentaba un cambio microscópico, que era un edema leve. A las 24 horas, un animal presentaba edema leve y un segundo animal presentaba hemorragia leve.

Artículo de Ensayo 4: Ibuprofeno (80 mg/ml) en Na₃PO₄ (Grupos 5 y 6, oreja izquierda)

A una hora, un animal presentaba edema leve, necrosis vascular leve y hemorragia leve. A las 24 horas, los tres animales presentaban necrosis vascular leve con inflamación de leve a moderada, formada por un 90 % o un 100 % de neutrófilos. En todos los animales se observó una hemorragia moderada.

Artículo de Ensayo 5: Ibuprofeno (10 mg/ml) en K₃PO₄ (Grupos 3 y 4, oreja izquierda)

A una hora, dos animales presentaban necrosis vascular de leve a moderada con una correspondiente hemorragia de leve a moderada. El tercer animal del grupo presentaba edema leve. A las 24 horas, un animal estaba normal, uno presentaba solamente necrosis vascular mínima, mientras que el tercero presentaba edema leve, necrosis vascular leve, hemorragia leve y un infiltrado inflamatorio mínimo formado por un 80 % de neutrófilos.

Sumario de Resultados

Los resultados de la Tabla 14 muestran que el producto disponible en el mercado en la actualidad (Caldolor®) diluido a 4 mg/ml (animal que se realiza cuando el producto se infunde en pacientes) es similar a las formulaciones de fosfato sódico (Na₃PO₄) de 5 mg/ml y de 10 mg/ml a 1 y 24 horas. La formulación de fosfato potásico (K₃PO₄) a 10 mg/ml (artículo de ensayo 5) presentaba una cantidad mayor de eritema a las 24 horas. La formulación de fosfato sódico sin diluir a 80 mg/ml presentaba más eritema y edema a 1 y 24 horas. La formulación actual (Caldolor®) a 4 mg/ml, el fosfato sódico a 5 mg/ml y 10 mg/ml de fosfato sódico y el vehículo proporcionaban resultados similares.

La formulación de fosfato potásico a 10 mg/ml era en cierto modo más irritante. La formulación de 80 mg/ml de fosfato sódico sin diluir era la más irritante.

EJEMPLO 10

El objetivo del Ejemplo 10 era preparar soluciones de ibuprofeno con una combinación de fosfato sódico dibásico e hidróxido sódico (NaOH) y someter a ensayo si se pueden preparar soluciones transparentes e incoloras de 10 mg/ml de ibuprofeno (IBU) a proporciones molares de 0,7:1,0, 0,8:1,0, y 0,9:1,0 (Fosfato Sódico dibásico [Na₂HPO₄]:IBU).

Materiales:

IBU = 206,30 g/mol

Na₂HPO₄ = 141,96 g/mol

WFI (agua para inyección)

Solución de NaOH 1 N

Recipiente de acero inoxidable de 250 ml, Barra de agitación magnética

Procedimiento:

1. Se prepararon muestras de 10 mg/ml de IBU a proporciones molares de 0,5:1,0, 0,70:1,0, 0,8:1,0, y 0,9:1,0 (Na₂HPO₄:IBU). El pH de estas soluciones se ajustó con NaOH con diferentes órdenes de adición.

A. 200 ml de 0,5:1,0 (Na₂HPO₄:IBU). Añadir 0,688 g de Na₂HPO₄, ajustar a pH 12,0 con NaOH 1 N. Añadir 2,0 gramos de IBU. Mezclar y a continuación añadir c.s. para volumen con WFI.

B. 200 ml de 0,7:1,0 (Na₂HPO₄:IBU). Añadir 0,963 g de Na₂HPO₄, ajustar a pH 11,0 con NaOH 1 N. Añadir 2,0 gramos de IBU. Mezclar y a continuación añadir c.s. para volumen con WFI.

C. 200 ml de 0,8:1,0 (Na₂HPO₄:IBU). Añadir 1,101 g de Na₂HPO₄. Añadir 2,0 gramos de IBU. Ajustar el pH con NaOH. Mezclar y a continuación añadir c.s. para volumen con WFI.

D. 200 ml de 0,7:1,0 (Na₂HPO₄:IBU). Añadir 0,936 g de Na₂HPO₄, ajustar a pH 12,0 con NaOH 1 N. Añadir 2,0 gramos de IBU. Mezclar y a continuación añadir c.s. para volumen con WFI.

E. 200 ml de 0,8:1,0 (Na₂HPO₄:IBU). Añadir 1,101 g de Na₂HPO₄, ajustar a pH 12,0 con NaOH 1 N. Añadir 2,0 gramos de IBU. Mezclar y añadir c.s. para volumen con WFI.

F. 200 ml de 0,9:1,0 (Na₂HPO₄:IBU). Añadir 1,238 g de Na₂HPO₄, ajustar a pH 12,0 con NaOH 1 N. Añadir 2,0 gramos de IBU. Mezclar y añadir c.s. para volumen con WFI.

2. Se registró el pH y el aspecto visual de cada solución a temperatura ambiente.

Resultados:

Se obtuvieron soluciones transparentes e incoloras de IBU cuando éste se disolvió en soluciones que contenían Na₂HPO₄ con el pH ajustado a 12,0 con NaOH (Tabla 16, Muestra E y F). El IBU se disolvía completamente a 10 mg/ml cuando la proporción molar final de Na₂HPO₄ con respecto a IBU era cualquiera de 0,8:1,0 o 0,9:1,0. Usando una proporción molar de 0,5:1,0 o 0,7:1,0 de Na₂HPO₄ con respecto a IBU resultaban suspensiones que contenían precipitado con partículas de color blanco (Tabla 16, Muestra A, B, y D). Además, si en primer lugar se añadían Na₂HPO₄ e IBU juntos y a continuación el pH se ajustaba con NaOH, la solución no se convertirá en transparente e incolora (Tabla 16, Muestra C). El pH de las soluciones de Na₂HPO₄:IBU a 0,8:1,0 y 0,9:1,0 (Muestras E y F) era 7,07 y 7,43, respectivamente. Estos valores eran similares a 10 mg/ml de soluciones de IBU preparadas con Na₃PO₄ a proporciones molares de 0,8:1,0 y 0,9:1,0 (Na₃PO₄:IBU) a pH 7,23 y 7,61, respectivamente. La osmolaridad de la solución de a Na₂HPO₄:IBU 0,9:1,0 también era similar a 10 mg/ml de solución de IBU a 0,9:1,0 de Na₃PO₄:IBU. Los valores fueron 200 y 215 mOsm, respectivamente

Tabla 16. Mezclas de IBU con Na₂HPO₄ y NaOH

Muestras	Formulación	Proporción Molar Final (Na ₂ HPO ₄ /NaOH:IBU)	Visual	pH
A	0,5:1,0 (Na ₂ HPO ₄ :IBU). Añadir Na ₂ HPO ₄ , ajustar a pH 12,0 con NaOH y a continuación añadir a IBU	0,93:1,0	Ppt con partículas de color blanco	6,92

B	0,7:1,0 (Na_2HPO_4 :IBU). Añadir Na_2HPO_4 , ajustar a pH 11,0 con NaOH y a continuación añadir a IBU	0,90:1,0	Ppt con partículas de color blanco	6,92
C	0,8:1,0 (Na_2HPO_4 :IBU). Añadir en Na_2HPO_4 e IBU primero, a continuación ajustar el pH con NaOH	1,01:1,0	Ppt con partículas de color blanco	6,84
D	0:7,0 (Na_2HPO_4 :IBU) Añadir Na_2HPO_4 , ajustar a pH 12,0 con NaOH y a continuación añadir a IBU	1,29:1,0	Ppt de color blanco, un poco más transparente	7,03
E	0,8:1,0 (Na_2HPO_4 :IBU) Añadir Na_2HPO_4 , ajustar a pH 12,0 con NaOH y a continuación añadir a IBU	1,47:1,0	Transparente e incoloro	7,07
F	0,9:1,0 (Na_2HPO_4 :IBU) Añadir Na_2HPO_4 , ajustar a pH 12,0 con NaOH y a continuación añadir a IBU	1,67:1,0	Transparente e incoloro	7,43

EJEMPLO 11

Se prepararon formulaciones de fosfato sódico:ibuprofeno adicionales con una proporción molar de 1:1 y 1,1:1, de acuerdo con lo que sigue a continuación:

Materiales:

IBU = 206,30 g/mol

Na_3PO_4 = 163,94 g/mol, N

WFI

Recipiente de acero inoxidable de 250 ml, Barra de agitación magnética

Procedimiento:

1. Intentar la preparación de 1,0:1,0 (Na_3PO_4 :IBU) a 100 mg/ml. 3,974 g de Na_3PO_4 y 5,00 gramos de IBU, c.s. para 50 ml.
2. Intentar la preparación de 1,1:1,0 (Na_3PO_4 :IBU) a 100 mg/ml. 4,371 g de Na_3PO_4 y 5,00 gramos de IBU, c.s. para 50 ml.

1. Los resultados se exponen en la Tabla 17 que sigue a continuación:

Tabla 17

Concentración (mg/ml)	1,0:1,0 Na_3PO_4 :IBU		1,1:1,0 Na_3PO_4 :IBU	
	Visual	pH	Visual	pH
100	Copos visibles	7,97	Precipitado de color blanco	9,31
50	Transparente, solución incolora	7,94	Transparente, solución incolora	9,41
25	Transparente, solución incolora	7,88	Transparente, solución incolora	9,51
10	Transparente, solución incolora	7,97	Transparente, solución incolora	9,66
5	Transparente, solución incolora	8,04	Transparente, solución incolora	9,74

Como se puede observar a partir de la Tabla 17, el producto de ibuprofeno acuoso preparado a proporciones molares de fosfato sódico:ibuprofeno de 1:1 y 1,1:1 proporcionaba copos visibles a una concentración de ibuprofeno de 100 mg/ml, a o superando la solubilidad del fosfato sódico tribásico.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de agua para inyección, ibuprofeno y un agente de solubilización de ibuprofeno seleccionado entre
 - (i) fosfato sódico tribásico, fosfato potásico tribásico o una combinación de fosfato sódico tribásico y fosfato potásico tribásico, en una proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno de 0,65:1 a 0,9:1; o
 - (ii) fosfato sódico dibásico, fosfato potásico dibásico, fosfato sódico monobásico, fosfato potásico monobásico o una combinación de cualquiera de los mencionados anteriormente, junto con un agente alcalinizante en una cantidad adecuada para proporcionar una solución de ibuprofeno solubilizado cuando se añade ibuprofeno a la mezcla de agente de solubilización de ibuprofeno/agente alcalinizante en una proporción de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno de 0,8 a 1,1:1, de modo que el pH de la solución acuosa de ibuprofeno resultante sea de 6,5 a 9;
 permaneciendo la solución acuosa transparente e incolora cuando el ibuprofeno se diluye de una concentración de 100 mg/ml a 1 mg/ml.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico tribásico, fosfato potásico tribásico o una combinación de fosfato sódico tribásico y fosfato potásico tribásico, en una proporción molar de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno de 0,7:1 a 0,9:1.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico tribásico.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico dibásico, fosfato potásico dibásico, fosfato sódico monobásico, fosfato potásico monobásico o una combinación de cualquiera de los mencionados anteriormente, junto con un agente alcalinizante en una cantidad adecuada para proporcionar una solución de ibuprofeno solubilizado cuando se añade ibuprofeno a la mezcla de agente de solubilización de ibuprofeno/agente alcalinizante en una proporción de agente de solubilización de ibuprofeno con respecto a ibuprofeno de 0,8 a 0,9:1, de modo que el pH de la solución acuosa de ibuprofeno resultante sea de 6,5 a 9.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el pH de la solución antes de la adición de ibuprofeno es un pH de 11,5 a 12,5, es al menos pH 12.
6. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 4 o 5, en la que el agente de solubilización de ibuprofeno es fosfato sódico dibásico y el agente alcalinizante es hidróxido sódico.
7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se filtra en estado estéril o se esteriliza en una última etapa.
8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que permanece transparente e incolora cuando se almacena durante al menos 12 semanas a 25 °C.
9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el pH de la solución acuosa de ibuprofeno es de 7,2 a 9,0.
10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la solución acuosa comprende ibuprofeno a una concentración de 5 mg a 15 mg/ml.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la solución acuosa contenida en la bolsa es de 40 ml a 100 ml.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la solución acuosa contenida en la bolsa tiene una concentración de ibuprofeno de 8 mg/ml a 10 mg/ml y el volumen de la solución acuosa son 40 ml, 50 ml, 80 ml o 100 ml.
13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que está contenida en un envase farmacéutico para uso intravenoso, siendo el envase farmacéutico seleccionado entre una bolsa cargada previamente fabricada con cualquier material polimérico, frasco de vidrio o frasco de plástico farmacéuticamente aceptables.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que la solución acuosa está contenida en una bolsa fabricada con un material seleccionado entre polipropileno, poliolefina y cloruro de polivinilo.

15. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 11 a 12, que comprende una dosis de ibuprofeno de 400 mg a 800 mg.

5 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la solución acuosa está contenida en una bolsa para administración intravenosa a una concentración de ibuprofeno de 5 mg/ml a 15 mg/ml y una dosis de ibuprofeno de 400 mg a 800 mg.

10 17. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 4 o 5, en la que el agente alcalinizante se selecciona entre hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonatos, bicarbonatos y fosfatos, borato sódico, sales básicas de ácidos orgánicos, preferentemente hidróxido sódico.